LES HYPOGONADISMES MASCULINS ET FEMININS

N. Meziani

CPMC 2015-2016



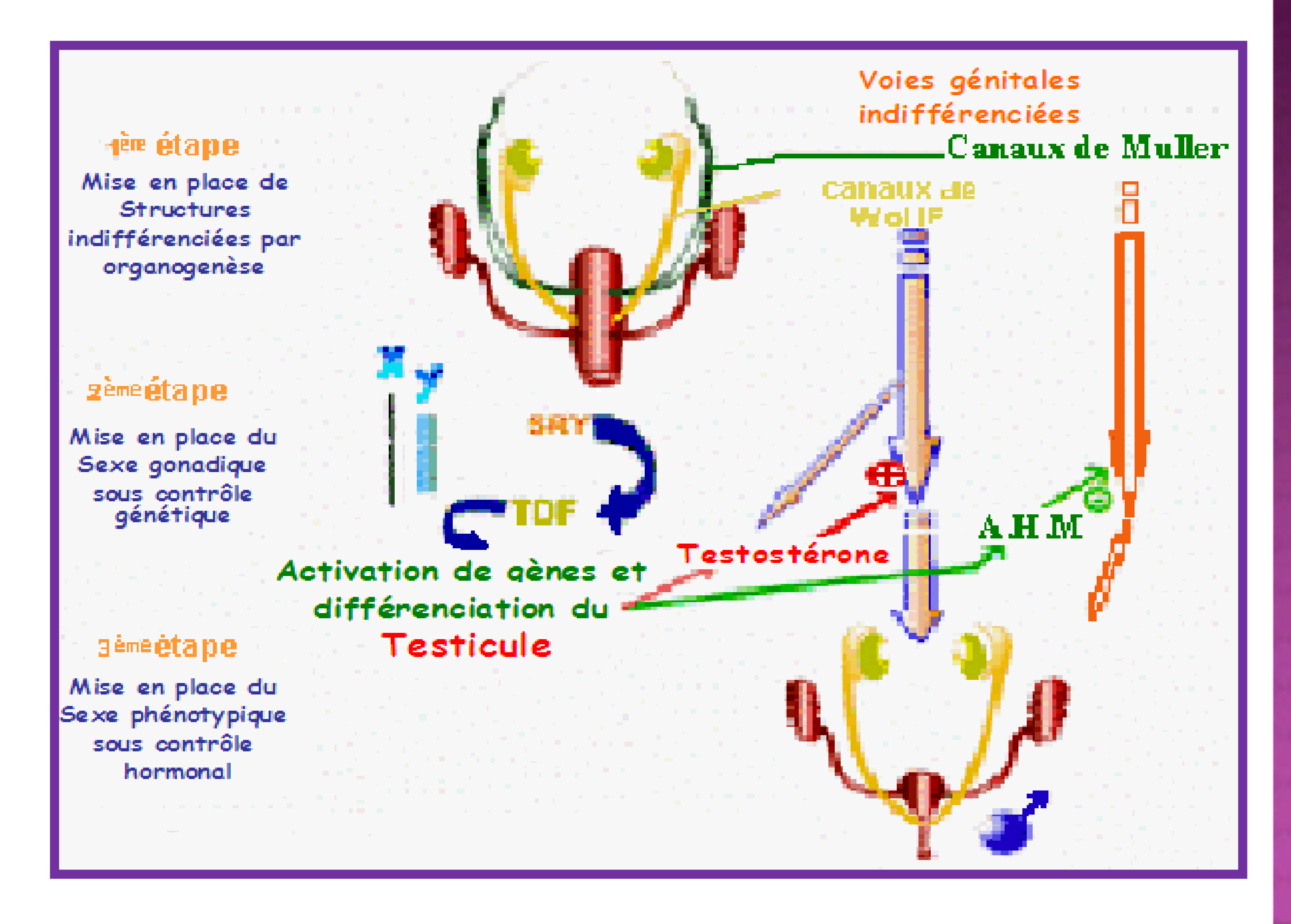
- Définitions
- Hypogonadisme masculin
  - Physiologie
  - Hypogonadisme central: **Syndrome de Kallman de Morsier**
  - Hypogonadisme périphérique: **Syndrome de Klinefelter**
- Hypogonadisme féminin: **Syndrome de Turner**
- Traitements.

DÉFINITIONS

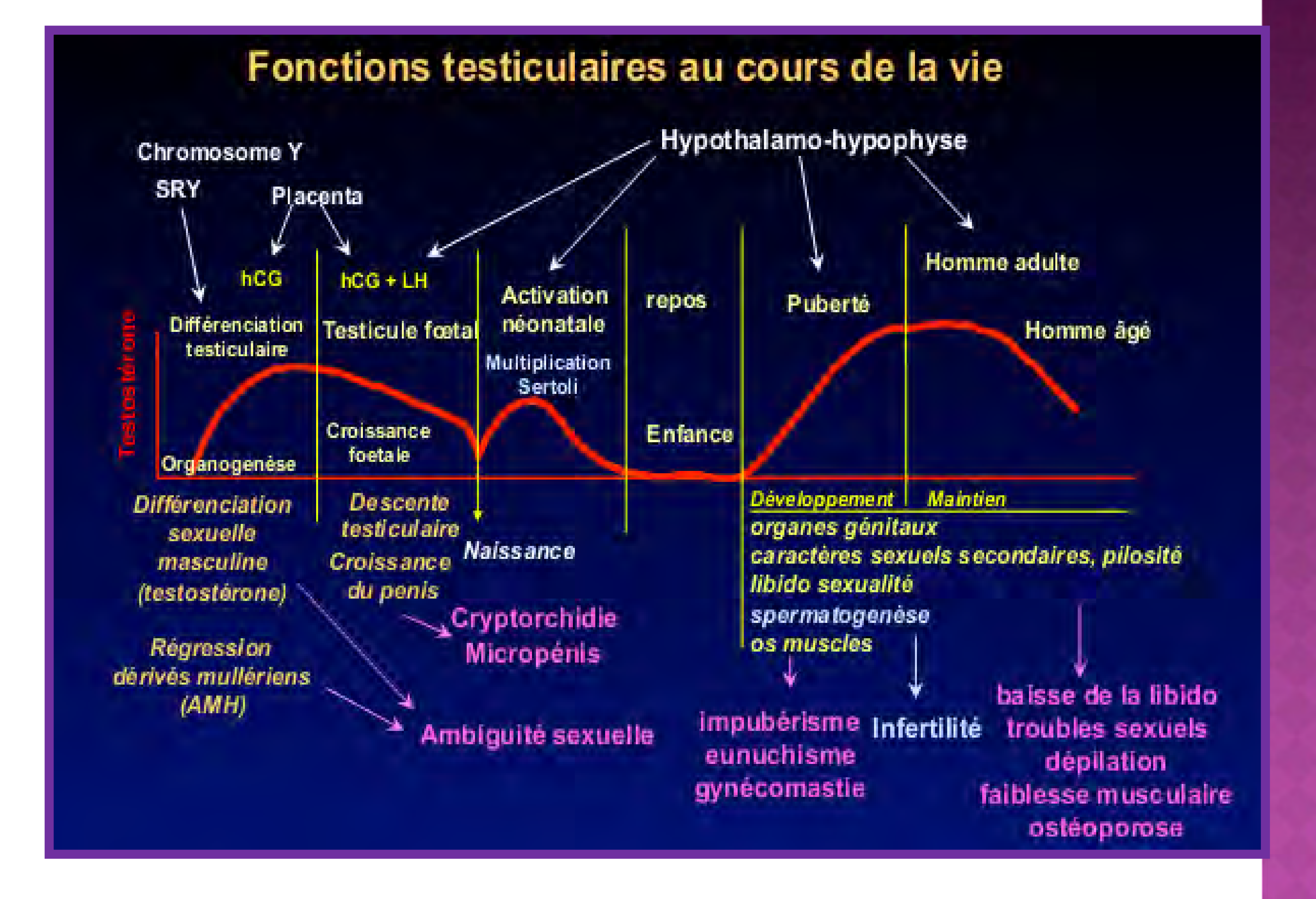
- **Définition**: Manifestations cliniques d'un dysfonctionnement des gonades (testicules, ovaires).
- « **Central** » : déficit de stimulation du testicule ou de l'ovaire par les gonadotrophines: « **Hypogonadotrope** » ou « secondaire ».
- « **périphérique** »: déficit gonadique (ovaire ou testicule) avec augmentation des gonadotrophines par levée de l'inhibition: « **Hypergonadotrope »** ou « primaire ».

A- HYPOGONADISMES MASCULINS

DIFFERENTIATION SEXUELLE

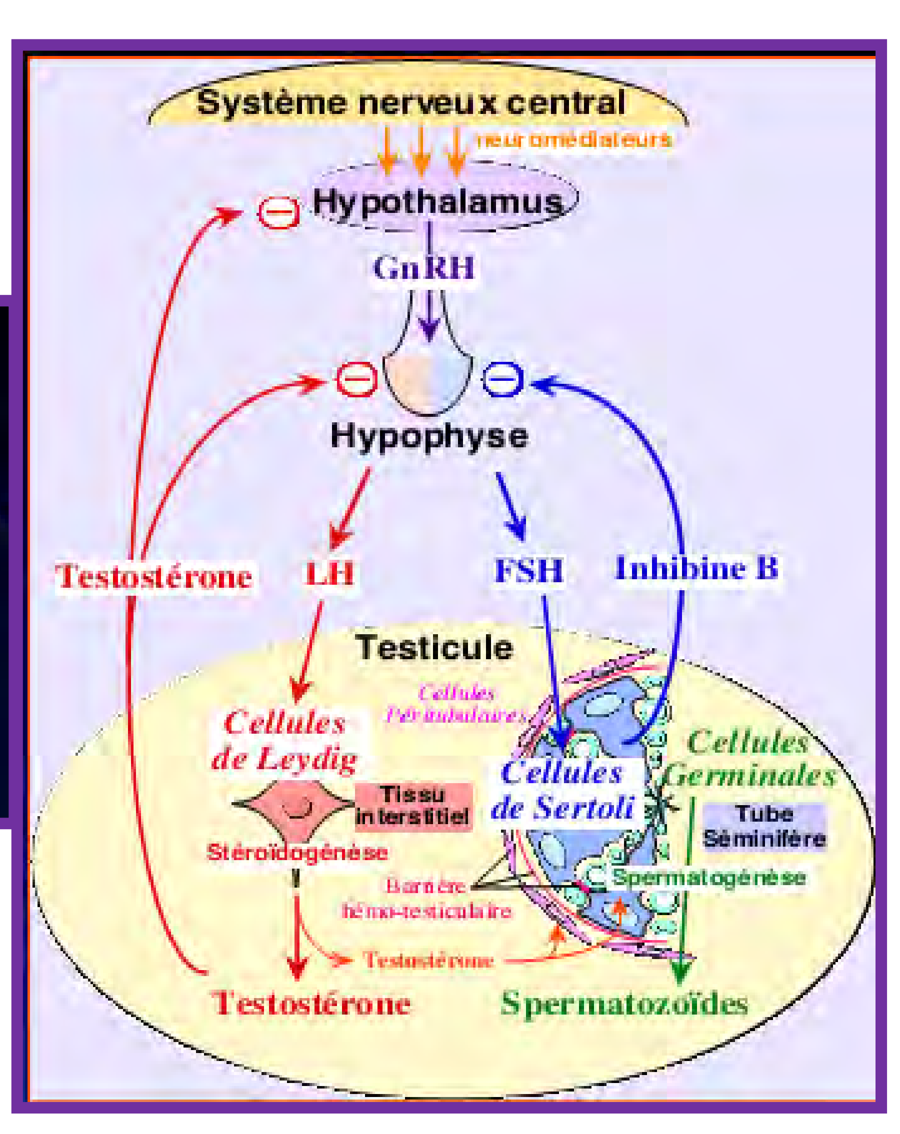


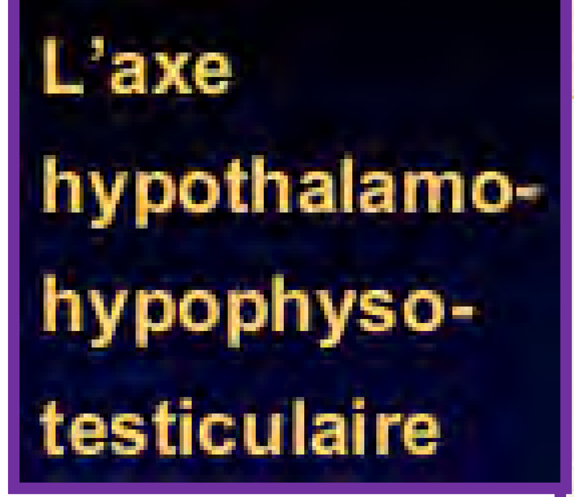
PHYSIOLOGIE



PHYSIOLOGIE

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire





L'hypothalamus
produit la gonadolibérine (GnRH)

L'hypophyse produit l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), en réponse à la stimulation de la gonadolibérine (GnRH)

L'hypophyse surveille le taux sanguin de testostérone et contrôle la quantité de testostérone produite

Les testicules (situés à l'intérieur du scrotum) produisent la testotérone et le sperme.

ROLE ESSENTIEL:
stimule ——
surveille et contrôle - - -

Puberté chez le garçon

Développement testiculaire

- Premier signe pubertaire : volume testiculaire > 4 ml
- Vers 10-11 ans

Développement des organes génitaux

- Début vers 11-12 ans
- Croissance de la verge
- Pigmentation de la peau de la verge
- Peau du scrotum plissée pigmentée

Effets physiologiques de la testostérone chez l'homme adulte

- **Trophicité des organes génitaux**
  - Épididymes
  - Vésicules séminales
  - Prostate
  - Verge
- **Système nerveux central**
  - Libido
  - Humeur
  - Fonctions cognitives
  - Orientation dans l'espace
- **Reproduction**
  - Spermatogenèse
  - Régulation gonadotrope
- **Pilosité - Peau**
  - Pilosité corporelle masculine
  - Cheveux
  - Séborrhée - Acnée
- **Anabolisme**
  - Masse et force musculaire
  - Masse osseuse
  - Stimulation de l'erythropoïèse

HYPOGONADISMES D'ORIGINE CENTRALE

Déficit de la stimulation testiculaire par les gonadotrophines

Hypogonadotrope

Secondaire

Symptômes du déficit androgénique chez l'homme adulte

- Diminution du désir sexuel
- Troubles de l'érection
- Trouble de l'éjaculation
- Réduction de la pilosité à topographie masculine
- Réduction de la spermatogenèse, du volume et de la consistance testiculaire
- Asthénie physique et psychique
- Dépression de l'humeur
- Diminution de la masse et de la force musculaire
- Augmentation de la masse grasse
- Anémie
- Ostéoporose

Diagnostic étiologique des hypogonadismes

- **LH - FSH**
  - Elevées : Périphérique / testiculaire :

    Klinefleter et autres troubles sévères de la spermatogenèse

    Lésions acquises des testicules : …
  - Abaissées : Central / hypothalamo-hypophysaire
- **Prolactine**
  - Hyperprolactinémies : (# stress – macroprolactinémie big big-big)
  - **Tumorales - Non tumorales** (neuroleptiques …)
- **Estradiol, hCG**
- **Imagerie & exploration endocrinienne hypothalamo-hypophysaire**
  - **Adénomes hypophysaires, autres tumeurs hypothalamo-hypophysaires**
  - **Sarcoïdose, Histiocytose X, Hémochromatose …**

Symptomatologie

- **Dans l'enfance :** diagnostic difficile
  - Cryptorchidie
  - Micropénis

Symptomatologie

- Impuberisme
  - Diagnostic à l'adolescence
    - Absence de signe pubertaire
    - Volume testiculaire restant à < 4 ml
    - Organes génitaux restant infantiles
    - Pas de pilosité pubienne et axillaire …
    - Pas de pic de croissance
    - Psychologiquement difficile

Symptomatologie

- Impuberisme
  - Diagnostic devant une l'infertilité de couple !!!
    - Symptomatologie masquée (pudeur, honte ...)
    - Mariage sous influence socio-culturelle
    - Difficultés sexuelles masquées
      - et incomplètes : érection possible sans testostérone
    - Consultation féminine pour infertilité
    - Difficulté au spermogramme : difficulté érectile, anorgasmie, anéjaculation ou hypospermie extrême + azoospermie

Symptomatologie

- Hypogonadisme hypogonadotrope acquis de l'adulte
  - Survenant dans l'évolution de circonstance évocatrices
    - Pathologie Hypothalamo-hypophysaire reconnue.
  - Survenant spontanément
    - Symptomatologie d'installation progressive
    - Diminution du désir sexuel, trouble de l'érection, hypospermie, anorgasmie, anéjaculation
    - Asthénie physique, psychique et sexuelle
    - Diminution de la fréquence du rasage
    - Dépilation corporelle
    - Diminution de la consistance puis du volume testiculaire
    - Signes en rapports avec l'étiologie : céphalée, troubles visuels

Biologie

Testostérone effondrée
- taux féminins ou de « castration »
- Testostérone totale < 1 ng/ml ; < 3 nmol/l

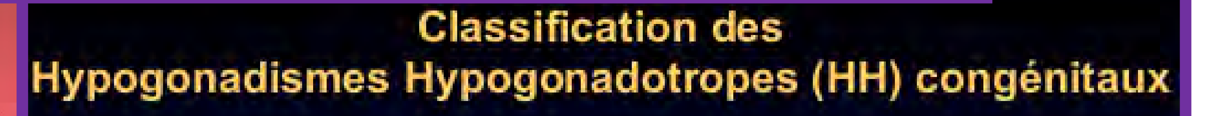
FSH et LH effondrée
- test GnRH :
  - réponse : hypophyse intacte
  - non réponse : insuffisance hypophysaire ou inertie

Prolactine : selon l'étiologie

Inhibine B abaissée (reste dosable)

Syndrome de Kalmann

Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital avec anosmie



HH associés à une atteinte neurologique

Syndrome de Kallmann-de Morcier :

1/10 000 hommes ; 1/50 000 femmes

Description clinique

- Hypogonadisme hypogonadotrope : impubérisme
  - (Cryptorchidie - micropénis : 50%)
- Atteinte de l'olfaction : anosmie...
- Mouvements en miroir ou syncinésies d'Imitation
- Anomalies rénales et urologiques

Dc : IRM : Aplasie ou hypoplasie des lobes olfactifs

Aspect génétiques

cas récessifs liés à l'X : gène *KAL1* - anosmine - Xp22.3

cas autosomiques :

- Gène *KAL2* : FGF-R1 (chromosome 8) - dominants
- Gène *KAL3* : PROKR2 : récepteur de la prokinéticine 2
- Gène *KAL4* : PROK2prokinéticine 2
- Gène NELF : nasal embryonic LHRH factor)
- Gène FGF8
- Gène WDR11

2nd Edition, 2000.

Classification des Hypogonadismes Hypogonadotropes (HH) congénitaux

HH associés à une atteinte neurologique

Syndrome de Willi-Prader

Anomalie du Bras long du chromosome 15 par perte de matériel d'origine paternelle

Hypotonie
Excès pondéral
Petite taille, déficit en GH
syndrome dysmorphique
Retard intellectuel
Hypogonadisme hypogonadotrope

Syndrome de Laurence-Moon

Rétinite pigmentaire, retard mental, obésité, paraplégie, HH

Syndrome de Bardet-Biedl

Rétinite pigmentaire, retard mental, obésité, polydactylie, HH

Hypogonadismes Hypogonadotropes Acquis

- Insuffisances gonadotropes
  - adénomes hypophysaires, craniopharyngiomes, germinomes, méningiomes, gliomes
  - Histiocytose X, Sarcoïdose, Leucémies, Trauma cranien, séquelles de méningite, séquelles d'irradiation
  - hémochromatose, anorexie mentale, dénutrition
- Hyperprolactinémies
  - Tumorales : prolactinome, autres tumeurs
  - Non Tumorales : neuroleptiques, hypothyroidie, idiopathiques
- Freinages gonadotropes :
  - androgènes (dopage)
  - oestrogènes (tumeur à cellules de Leydig, tumeurs sécrétant de l'hCG, choriocarcinome, séminome)

Traitement des Hypogonadismes centraux

Traitement ETIOLOGIQUE !!!

Traitement des cryptorchidies et micropenis

Androgénothérapie

- Induction de la puberté
- Chez l'Adulte

Désir de paternité : traitement par les gonadotrophines

HYPOGONADISMES D’ORIGINE PERIPHERIQUE

Déficit testiculaire
Hypergonadotrope
Primaire

Présentation clinique des Hypogonadismes périphériques

(Constitutionnels / acquis / âge)

– Ambiguité sexuelle - hypospade - résidus müllériens
– Crytprochidie – risque de cancer du testicule
– Hypogonadisme périphérique
  • Impuberisme ou puberté incomplète
  • Hypogonadisme acquis de l'adulte
– Infertilité cliniquement isolée, trouble de la spermatogenèse, testosterone basse symptomatologie minime.

Symptomatologie

- **Dans l'enfance :** diagnostic difficile
  - Ambiguité sexuelle
    - Défaut de virilisation : Micropénis Hypospade
    - Persistance dérivés mulleriens
  - Cryptorchidie

Symptomatologie

- Impuberisme souvent partiel
  - Diagnostic à l'adolescence
    - Developpement pubertaire lent et incomplet
    - Volume testiculaire inférieur à la normale
    - pilosité pubienne et axillaire relativement correcte
    - Pilosité masculine insuffisante, se développant très lentement
    - Développement musculaire faible
    - Adiposité progressive
    - Gynécomastie

Symptomatologie

- Impuberisme partiel non reconnu
  - Diagnostic devant une l'infertilité de couple
    - Symptomatologie sexuelle peu déficitaire
      Libido pas très importante
    - Consultation féminine pour infertilité
    - Difficulté au spermogramme : difficulté érectile, anorgasmie, anéjaculation ou hypospermie extrême + azoospermie

Biologie

Testostérone abaissée

- mais souvent hypogonadisme partiel
- Testostérone totale < 2,5 ng/ml ; < 8 nmol/l

FSH et LH élevée

- FSH > LH
- test GnRH : réponse explosive mais inutile

Inhibine B indosable

Etiologies des hypogonadismes périphériques selon l'âge

Insuffisance testiculaire périphérique à révélation néonatale.

- **Défaut de virilisation**
  - Déficits congénitaux de la stéroïdogenèse
  - Insensibilité partielle aux androgènes
  - Anomalies chromosomiques gonosomiques sévères (mosaïques 45,XO/46XY …).
  - Dysgénésies gonadiques masculines pures
- **Défaut de descente testiculaire, sans défaut de virilisation à la naissance.**
  - insuffisances testiculaires périphériques de causes caractérisées
    - Syndrome de Klinefelter (47, XXY), les Hommes 46, XX, SRY+ …
  - dysgénésies gonadiques pures masculines
  - L'anorchidie, ou "vanishing testis"

Etiologies des hypogonadismes périphériques selon l'âge

Hypogonadismes périphériques à révélation pubertaire ou chez l'adulte jeune.

- **Anomalies chromosomiques**
  - Le syndrome de Klinefelter
  - Hommes à caryotype 46, XX, ou 45, XO , SRY+
- **Hypogonadismes périphériques constitutionnels, sans anomalie chromosomique**
  - syndrome de Noonan
  - myotonie de Steinert

Etiologies des hypogonadismes périphériques selon l'âge

Hypogonadismes périphériques acquis

traumatique, ischémique/torsion du cordon, irradiation à hautes doses

Hypogonadismes dans les maladies générales

Cirrhose, Insuf Rénale, Sd inflamm (SIDA)…

Déficit androgénique lié à l'âge

Syndrome de Klinefelter : 47,XXY

Fréquence dans la population générale

1/576 nouveaux-nés masculins (0,17 %)

(Nielsen & Wohlert Hum Genet 1991;87:81-83 ; n=34910 n-nés)

Génotypes

47,XXY - Mosaïques 46,XY; 47,XXY - 48,XXXY ...

Phénotypes

Azoospermie, (quelques oligospermies sévères)

Syndrome d'hypogonadisme périphérique

- **puberté lente ; pilosité corporelle féminine ; barbe rare**
- **Eunuchisme, grande taille, macroskélie ; gynécomastie**

– volume testiculaire < 4 ml

– FSH très élevée ; Inhibine B indosable

– LH ± élevée ; Testostérone ± abaissée

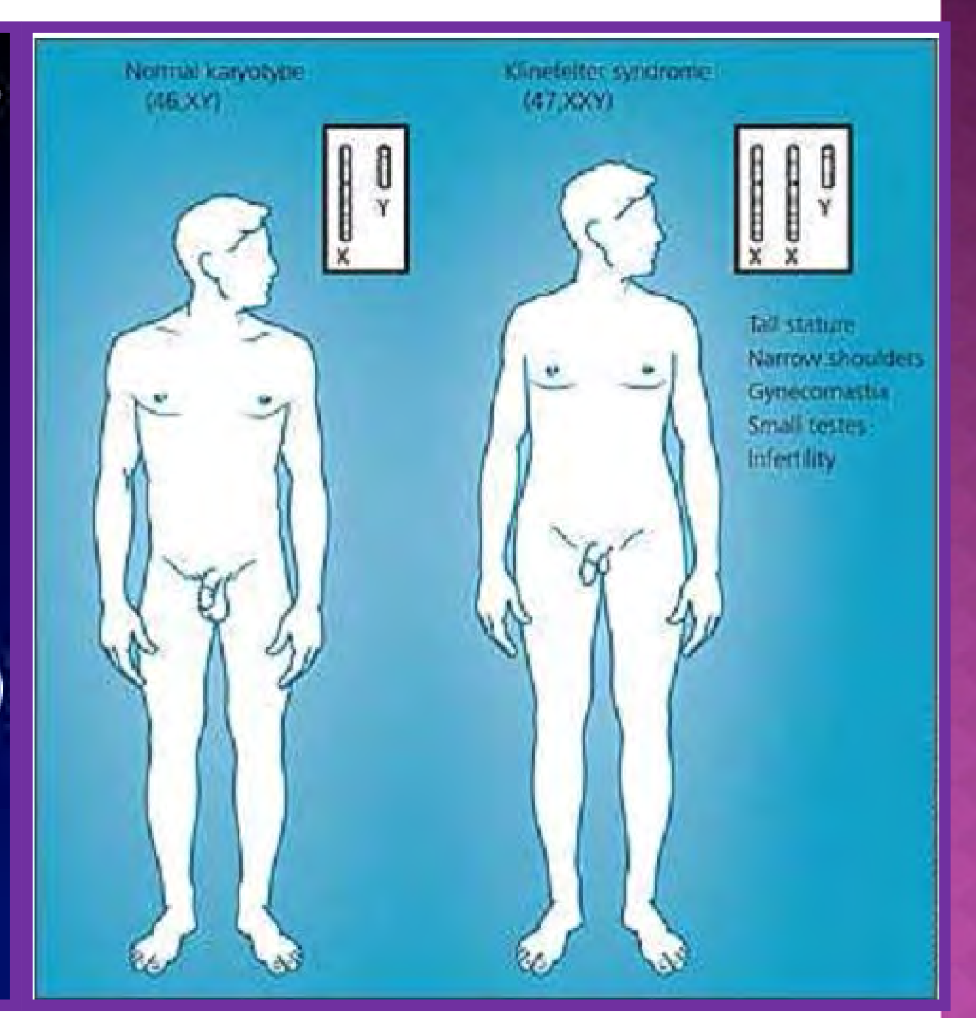
– SHBG élevée ; Testostérone biodisponible abaissée

SYNDROME DE KLINEFELTER

Syndrome de Klinefelter

47,XXY homogène (85%)
Mosaïque (15%)

- Testicule de petite taille, fermes
- Grande taille
- Gynécomastie
- Faible pilosité
- Cryptorchidie (8%)
- Difficultés d'apprentissage (variable)
- Faible développement musculaire
- Adiposité avec l'âge
- Ostéoporose avec l'âge
- Azoospermie (4% crytozoo/oligo)



SYNDROME DE KLINEFELTER

- Circonstances diagnostiques

MODE DE DECOUVERTE

Pré-Natal:

- Découverte fortuite sur caryotype pour autre chose (âge maternel…)

Avant la puberté:

- Cryptorchidie
- Micropénis
- Membres supérieurs/inférieurs de longueur excessive
- Troubles du langage et de l'apprentissage
- Difficultés relationnelles

Pendant la puberté:

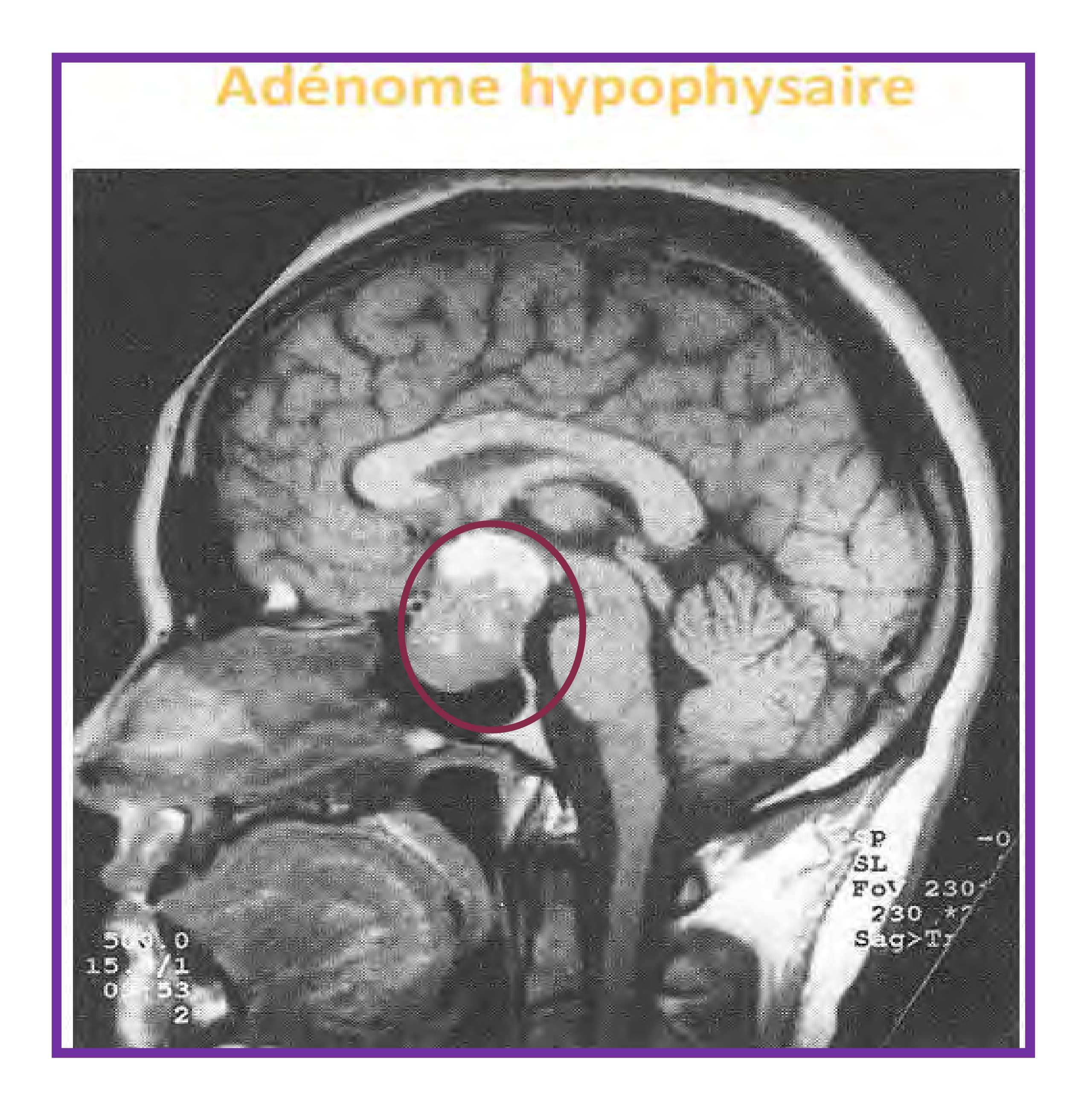
- « Retard » pubertaire
- Hypogonadisme de sévérité variable
- Gynécomastie
- Hypotrophie testiculaire

A l'âge adulte:

- Hypotrophie testiculaire
- Infertilité
- Gynécomastie
- Hypogonadisme de sévérité variable

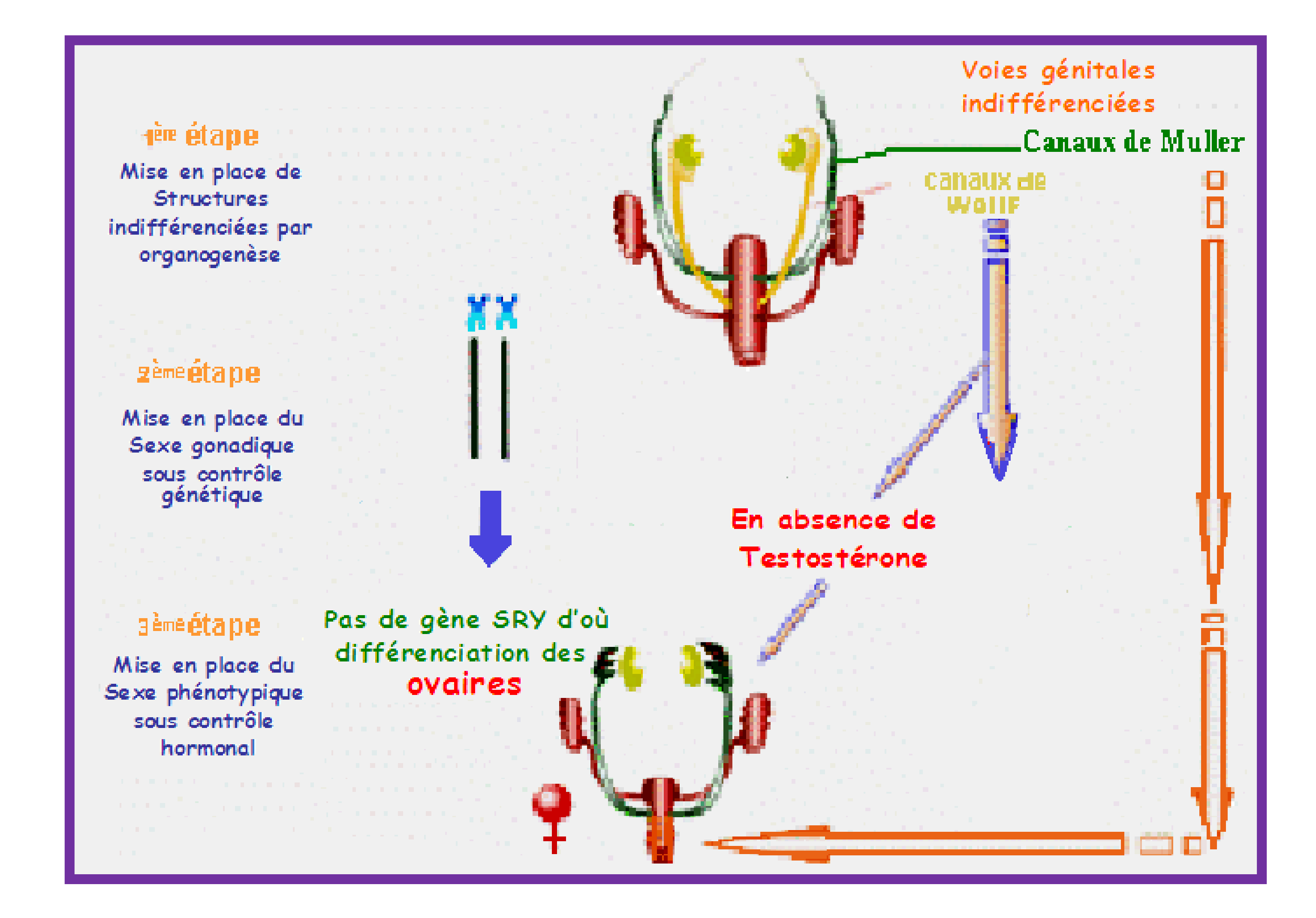
ETIOLOGIES

Congénital	
Hypogonadisme primaire	Hypogonadisme secondaire
Syndrome de Klinefelter Autres anomalies chromosomiques Mutation des récepteurs FSH et LH Cryptorchidies Syndrome d'insensibilité aux androgènes	Déficit en GnRH/gonadotrophine isolé -**Syndrome De Kallman De Morsier** - CHH normosmique - formes syndromiques: Sd de Prader Willis, Sd de Bardet-Biedel Multiples déficits hypophysaires -Absence de tige pituitaire/Glande pituitaire ectopique
Maladies acquises	
Infections Irradiations Médicaments: kétoconazole, corticoïdes, agents alkylants Traumatisme Torsion testiculaire Maladies chroniques: cirrhose hépatique, IRC, VIH Idiopathique	Suppression des gonadotrophines/GnRH -**Hyperprolactinémies** -**Médicaments: hormones sexuelles, corticoïdes, GnRH.** -Maladies chroniques systémiques -**Diabète, Obésité.** Destruction/Compression des cellules gonadotropes: -**Tumeurs Bénignes ou kystes/Tumeurs Malignes** - **Maladies infiltratives/Infections** - **Apoplexie hypophysaires.** - **Traumatisme/Chirurgie/Irradiation sellaire**


Adénome hypophysaire

B- HYPOGONADISMES FEMININS

DIFFÉRENTIATION SEXUELLE



DIFFÉRENTIATION SEXUELLE

Les C. de Müller: En l 'absence d 'AMH, ils s'organisent:

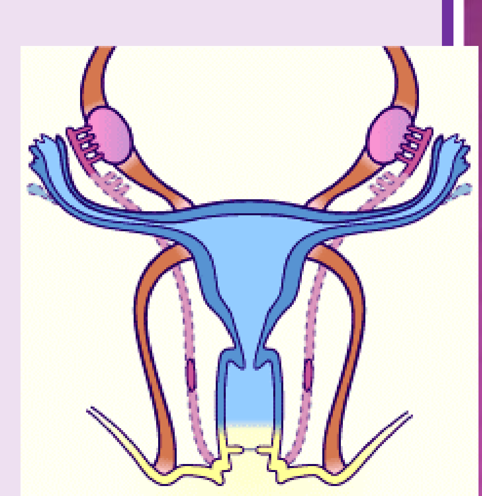
- Segment sup ⇒ les **trompes de Fallope**.
- Segments inf ⇒ ils fusionnent pour constituer le **canal utero-vaginal**



- Segments moy ⇒ évoluent en deux cornes utérines.

qui se soudent en un **utérus unique**, le tubercule de Müller ⇒ **col de l'utérus** et la **partie supérieure du vagin**).

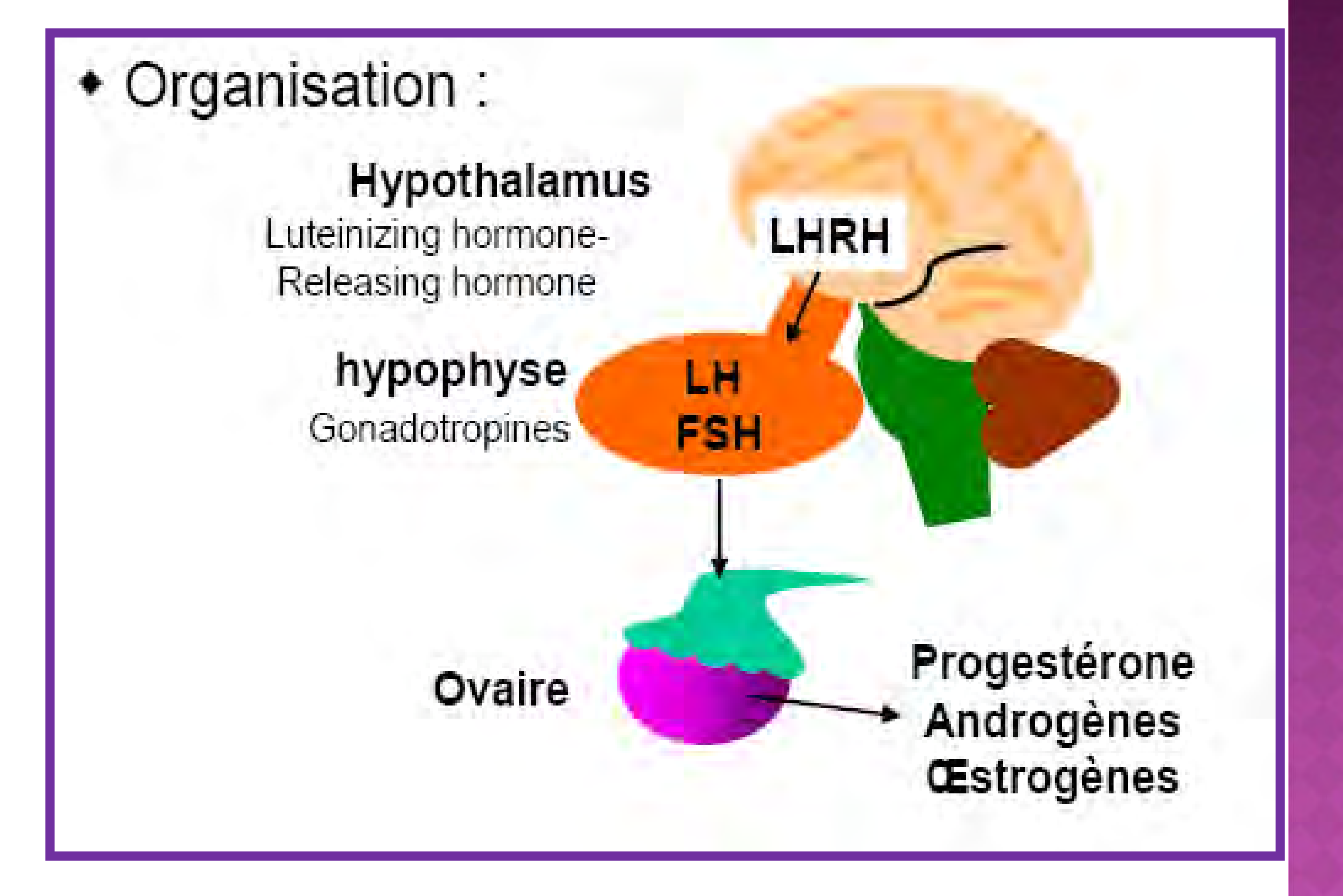
Il s'agit d' un phénomène spontané et tardif, se produisant même en l'absence d'ovaires, influence génétique ni hormonale.



Les c. de Wolff:

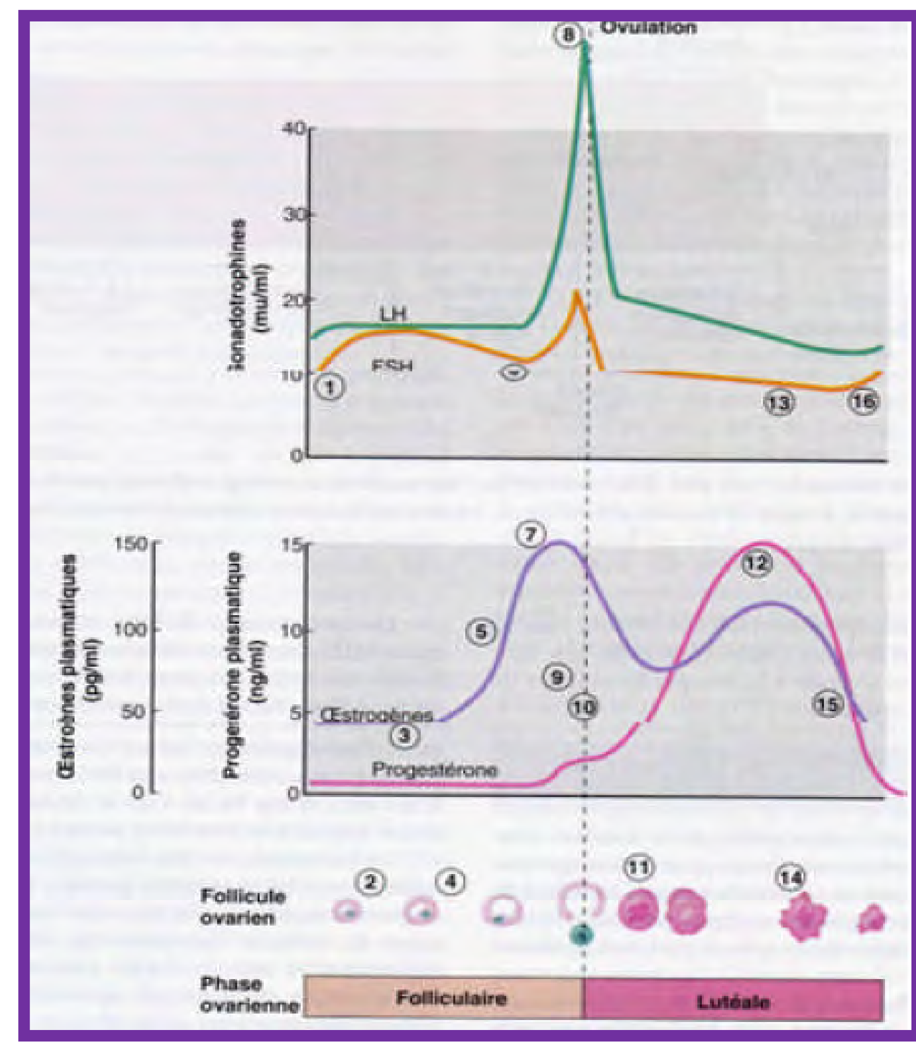
En absence de testosterone, régressent

PHYSIOLOGIE



PHYSIOLOGIE

- Fonction endocrine



- Fonction exocrine

DIAGNOSTIC

- DEFINITION : absence de développement mammaire après 13 ans.
- Ou retard pubertaire avec aménorrhée primaire après 15 ans
- Diagnostic biologique:

- FSH , LH élevées: Hypogonadisme Hypergonadotrope ou primaire par atteinte ovarienne
- FSH , LH **non** élevées: Hypogonadisme Hypogonadotrope ou secondaire par atteinte hypothalamo-hypophysaire

HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPE

V.1.2. Le syndrome de Turner (45 X0) est le pendant féminin du tableau précédent.

Il associe cliniquement une petite taille, un **impubérisme** et de multiples dysmorphies.

- Le retard de développement statural est constant.
- La pilosité axillaire et pubienne est peu développée.
- Il n'y a pas de développement mammaire.
- L'aménorrhée primaire est la règle.
- Les organes génitaux internes sont hypotrophiques.

L'atteinte dysmorphique permet quasiment un diagnostic d'inspection (figure 46). Elle inclut:

- pterygium coli,
- brièveté du cou,
- implantation basse des cheveux et des oreilles.
- Les mamelons sont largement écartés sur un thorax arrondi en bouclier.
- La voute palatine est ogivale.
- La peau est parsemée de naevi pigmentaires ou de taches café au lait.
- S'y associent des malformations squelettiques: cubitus valgus, genu valgum, brièveté des 4ème métacarpiens.

Biologiquement, l'augmentation du taux des gonadotrophines confirme le caractère primaire de l'hypogonadisme.

La recherche du corpuscule de Barr est négative.

LE SYNDROME DE TURNER (ST)

Caractérisé par une dysgénésie ovarienne associée à un nombre variable d'anomalies extra-gonadiques

Dc : caryotype 45 XO

TABLEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES ET CO-MORBIDITÉS ASSOCIÉES AU ST [9]

- Petite taille : 90 à 100%
- Insuffisance ovarienne précoce : > 90%
  - Aménorrhée primaire (la majorité ~ 70 à 85%) ou secondaire (~15 à 30%)
- Anomalies ORL et ophtalmologiques
  - Surdité et perte progressive d'acuité auditive : 50%
  - Strabisme, glaucome, décollement rétinien, etc.
- Pectus excavatum, cubitus valgus, cou palmé
- Maladies autoimmunes
  - Hypothyroïdie primaire : 37%
  - Maladie coeliaque (4 à 6%) et inflammatoire de l'intestin
- Hypertension artérielle : 30 à 50%
- Malformations rénales : 30 à 40%
  - ex: rein en fer-à-cheval, anomalie vésico-urétérale
- Malformations cardiaques : 45%
  - ex: bicuspidie aortique, coarctation de l'aorte
- Enzymite hépatique : 35 à 45%
- Intolérance au glucose et diabète de type 2 : 40%
- Obésité abdominale et dyslipidémie
- Ostéoporose
- QI normal mais trouble déficitaire de l'attention ou difficulté avec l'organisation visio-spatiale plus fréquents
- Risque de gonadoblastome si présence de matériel du chromosome Y : 12%
- Alopécie, vitiligo, naevi hyperpigmentés

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE

- CONGENITAUX:
  - Sd de Kalleman: plus rare que chez le garçon,

Hypogonadisme Hypogonadotrope avec Anosmie.

La pathogénie et le diagnostic sont les mêmes que chez le garçon.

  - Causes rares: Interruption de la tige pituitaire, Mutation du récepteur du GnRH, Déficit hypophysaire combiné
- ACQUIS:
  - Craniopharyngiome.
  - Germinomes, Adénomes…
  - Fonctionnelles:grande sportive, anorexie mentale, maladie chronique.

TRAITEMENT

- But se rapprocher du développement pubertaire normal.
- **Garçon**: Enanthate de Testostérone: 50mg/IM/mois, puis augmentation progressive jusqu'à 200 mg/3 semaines.

- Fertilité: GnRH Pulsatile, ou FSH/ HCG

- **Fille** : faible dose d'EE2 de J0 à J21

- 2 ans après introduire les progestatifs de J12 à J21.
- Fertilité : Inducteur de l'ovulation GnRH, FSH/HCG
- Syndrome de TURNER: traitement par GH

- **TRAITEMENT ETIOLOGIQUE.**